TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. Justin JOLLY

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2
—
1904

TITRES

EXTERNE DES HÔPITAUX
(1891)

INTERNE DES HÔPITAUX
(1894-1898)

RÉPÉTITEUR A L'ÉCOLE DES HAUTES-ÉTUDES
AU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE DU COLLÈGE DE FRANCE
(1895-1903)

DOCTEUR EN MÉDECINE
(1898)

CHEF ADJOINT DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE MÉDICALE
DE L'HÔTEL-DIEU
(1898)

CHEF DU LABORATOIRE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
A LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'HÔTEL-DIEU
(1899-1903)

MEMBRE TITULAIRE DE LA SOCIÉTÉ ANATOMIQUE
(1899)

MEMBRE TITULAIRE DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE
(1901)

MAÎTRE DE CONFÉRENCES A L'ÉCOLE DES HAUTES-ÉTUDES
AU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE DU COLLÈGE DE FRANCE
(1903)

ENSEIGNEMENT

LEÇONS ET DÉMONSTRATIONS D'ANATOMIE ET D HISTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAITES A LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'HÔTEL-DIEU
(1897-1903)

CONFÉRENCES SUR L'HISTOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE DU SANG
FAITES AU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE DU COLLÈGE DE FRANCE
(1898-1904)

CONFÉRENCES SUR LA TECHNIQUE HISTOLOGIQUE
ET L'HISTOLOGIE NORMALE DES TISSUS ET DES ORGANES
FAITES AU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE DU COLLÈGE DE FRANCE
(1901-1904)

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

EXPOSÉ ANALYTIQUE

Après avoir disséqué dans le laboratoire de M. Farabeuf dont il a eu l'honneur d'être l'élève, M. Jolly est entré en 1890 au laboratoire d'histologie du Collège de France, dirigé par M. Ranvier et par M. Malassez, et depuis l'année 1894, sous la direction de ces maîtres, M. Jolly s'est consacré entièrement à l'étude et à l'enseignement de l'histologie. En même temps, comme interne, puis comme chef de laboratoire de M. Dieulafoy, à l'Hôtel-Dieu, il étudiait et enseignait l'anatomie et l'histologie pathologiques.

Nous ne donnerons dans l'exposé suivant que les résultats de recherches proprement dites, laissant de côté les documents divers, anatomiques et anatomo-cliniques, dont on trouvera l'indication dans la liste des travaux par ordre chronologique.

I

Recherches sur la morphologie des globules blancs, la signification des différents types de leucocytes et sur les relations génétiques qui existent entre eux (16, 18, 19, 21, 28, 31, 35, 41, 47, 58) (1).

Au moment où M. Jolly a commencé ses recherches sur cette

(1) Les chiffres en caractères gras renvoient à l'*Index bibliographique par ordre chronologique* placé à la fin.

question, les travaux d'Ehrlich étaient à peu près inconnus en France. Ils n'avaient guère été cités, et d'une façon succincte, qu'en deux ou trois endroits, en particulier dans les *Leçons* de M. Metchnikoff *sur la pathologie comparée de l'inflammation.* Dans ce livre, ils étaient mis en regard des résultats de Ouskoff, qui admettait, contrairement à Ehrlich, que les différentes variétés de leucocytes se transforment, dans le sang, les unes dans les autres. On se demandait donc alors ce qu'il fallait admettre : ou bien l'opinion d'Ehrlich, qui, après avoir si bien distingué ces types morphologiques, les considérait comme des formes irréductibles, ou bien celle de Ouskoff, qui ne voyait là que des formes évolutives d'un même élément capable de se transformer dans le sang même.

M. Jolly étudia le sang de l'homme et des mammifères de laboratoire, y appliqua comparativement les méthodes d'Ehrlich et celles de son maître M. Malassez. Il montra que dans le sang de la circulation générale, à l'état de santé, les différents types de leucocytes distingués par Ehrlich forment des catégories bien délimitées. Ce sont des types cellulaires, que caractérisent leur diamètre, la forme de leur noyau, les réactions histochimiques de leurs granulations cytoplasmiques. On ne trouve pas, dans le sang, les intermédiaires nets qui permettraient de relier facilement ces formes les unes aux autres. Les granulations ont des réactions différentes. Les cellules éosinophiles ont un noyau spécial, le plus souvent double, qui permet de distinguer ces cellules, en dehors de la présence de leurs granulations. Enfin, ces différents types cellulaires se trouvent dans des proportions assez fixes, qui varient peu chez un même individu examiné à différents intervalles, à l'état de santé. Les différences sont un peu plus fortes d'un individu à l'autre; elles dépendent aussi de l'âge, les jeunes enfants ayant moins de leucocytes à noyau polymorphe que l'adulte et les vieillards en ayant plus que l'adulte.

La distinction faite par Ehrlich est donc légitime. Si ces formes cellulaires différentes représentent des stades évolutifs d'un même élément, chez l'homme sain, ce n'est pas dans le sang que s'accomplissent ces transformations. Si ces transfor-

mations existent, c'est ailleurs qu'il faut en chercher la preuve, dans la lymphe des cavités séreuses, dans le tissu conjonctif, dans les organes hématopoiétiques ou dans le sang pathologique.

En examinant le sang pathologique, en effet, dans les cas où les globules blancs s'y trouvent en grand nombre, on aura plus de chance d'observer ces transformations.

Pendant la leucocytose, elles n'existent pas ; mais dans le sang leucémique, on peut les mettre en évidence. En effet, dans cette forme de leucémie qu'Ehrlich a nommée leucémie myélogène ou myélocytémie, et dans laquelle les globules blancs arrivent en si grand nombre dans le sang, ce dernier contient des formes intermédiaires qui relient divers types cellulaires, particulièrement au point de vue des transformations nucléaires. Ehrlich a montré que les éléments sanguins sont ici à peu près les mêmes que ceux qu'on voit dans la moelle osseuse rouge, et il admet qu'ils en viennent. Il est tout naturel d'aller justement chercher ces transformations dans la moelle osseuse. Dans la moelle rouge des mammifères et de l'homme, les aspects variés que présentent les globules blancs peuvent se ramener à deux types principaux : des globules blancs semblables aux leucocytes du sang, avec un noyau bourgeonnant et un protoplasma granuleux ; des cellules plus volumineuses, à gros noyau arrondi, à protoplasma homogène ou granuleux : les myélocytes. Ehrlich a déjà montré la ressemblance des réactions histo-chimiques entre les granulations des myélocytes et les granulations des leucocytes. On peut montrer de plus les faits suivants : 1° les granulations naissent progressivement dans un protoplasma homogène et des myélocytes à protoplasma homogène peuvent ainsi se transformer en myélocytes granuleux ; 2° c'est dans les myélocytes, homogènes ou granuleux qu'on trouve des signes de multiplication cellulaire, sous forme de nombreuses divisions indirectes ; 3° on peut observer des intermédiaires parfaitement nets entre le noyau arrondi des plus petits myélocytes et le noyau contourné ou bourgeonnant des leucocytes.

Il existe donc, dans la moelle rouge, une grosse cellule, dont

la multiplication par mitose produit des cellules-filles plus petites, à noyau arrondi également, qui se transforment en un élément définitif, ne semblant plus doué de la capacité de se multiplier par mitose, et qu'on peut considérer comme le terme ultime de l'évolution du leucocyte.

Les myélocytes granuleux subissent la division indirecte, comme les myélocytes non granuleux. Il y a donc plusieurs espèces de cellules-mères, donnant chacune un leucocyte différent. Ces faits ne tranchent pas toutefois la question de la spécificité des granulations. Différentes sortes de granulations semblent pouvoir prendre naissance dans les myélocytes à protoplasma homogène et il est très possible que les granulations une fois formées ne se transforment plus les unes dans les autres. Cependant, certains faits laissent penser qu'il n'y a peut-être, entre ces granulations, souvent que de faibles différences de composition chimique : lorsqu'après une fixation incompléte, on traite les préparations de sang par l'eau, les granulations neutrophiles (acidophiles faibles de l'homme) se gonflent et prennent plus énergiquement les couleurs acides ; elles ressemblent alors, à s'y méprendre, par cette hydratation, aux granulations éosinophiles.

M. Jolly a cherché à comparer cette évolution et cette différenciation cellulaires à celle qu'on voit dans les épithéliums de revêtement, en particulier dans l'épithélium cylindrique de certaines muqueuses, dans l'épiderme des vertébrés inférieurs, des cyclostomes, de certains poissons osseux comme l'anguille, ou des cellules basales identiques se différencient en cellules de fonction et d'aspect différents et qui pourtant ont le même âge. On peut donner encore un autre exemple : c'est l'évolution de l'épithélium spermatique. M. Jolly a fait remarquer les analogies qui existent entre l'hématogenèse et la formation des produits sexuels.

Comme les glandes génitales mâles, les organes hématopoiétiques, par des multiplications cellulaires nombreuses et des transformations, travaillent à former des éléments qui doivent aller jouer leur rôle loin de leur lieu de formation. Dans le testicule des mammifères, des cellules basales petites, les sperma-

togonies se chargent de substances nutritives, augmentent de volume et deviennent aptes à une multiplication rapide : ce sont les spermatocytes. Après des divisions successives et rapprochées, les cellules-filles, nées de ces éléments, subissent de profondes modifications qui les transforment en spermatozoïdes. Dans la moelle osseuse, une grosse cellule se multiplie par mitose et produit des cellules-filles semblables à elle (une partie des petits myélocytes) qui se transforment ensuite en leucocytes à noyau polymorphe, terme ultime de cette évolution.

M. Jolly a complété les renseignements donnés sur cette évolution, en montrant que les myélocytes ont des mouvements amiboïdes lents, beaucoup plus lents que ceux des leucocytes. Le leucocyte acquiert ainsi sa mobilité en même temps qu'il se transforme.

II

Recherches sur la division indirecte des leucocytes (22, 26, 28, 30, 41).

Au moment où M. Jolly a commencé ses recherches, on discutait encore la question du mode de division des globules blancs. M. Ranvier avait démontré leur division directe dans le sang de l'axolotl, et ce fait avait été confirmé par Flemming et Arnold. De plus, Flemming avait trouvé des figures de mitose dans les globules blancs du sang leucémique; il avait fait des constatations analogues dans les follicules des ganglions lymphatiques. Arnold, de même, avait trouvé des divisions indirectes dans la moelle osseuse. Ces différents faits avaient été confirmés, mais certains auteurs prétendaient que ces divisions indirectes n'appartenaient pas à des leucocytes, mais à d'autres cellules, en particulier à des érytroblastes, c'est-à-dire à des cellules-mères de globules rouges. M. Jolly, en étudiant la moelle osseuse de l'homme et des mammifères, a montré qu'on y trouvait des cellules lymphatiques en mitose, dont le cytoplasma porte des granulations qui ont les mêmes réactions histo-chimiques et le

même aspect que celles des leucocytes du sang, confirmant ainsi les constatations faites par H.-F. Müller dans la moelle des os du cobaye, et qui avaient été mises en doute par Löwit. Les divisions indirectes appartiennent aux différentes sortes de cellules granuleuses qu'on rencontre dans le sang normal et pathologique. Il s'agit donc bien là de leucocytes ou de cellules-mères de leucocytes. Cette conclusion est appuyée encore par le fait suivant, c'est que ces cellules ont des mouvements.

De plus, les mitoses appartiennent aux grosses cellules médullaires, dont le noyau, au repos, est rond ou ovalaire, plus rarement polymorphe; mais les globules blancs plus petits, semblables aux « polynucléaires » du sang, ne présentent pas de mitoses. Dans la moelle osseuse, la multiplication des leucocytes se fait donc par la mitose d'une cellule-mère dont les produits, les leucocytes proprement dits, ne se multiplient plus et passent dans le sang. Ces leucocytes, arrivés dans le sang, sont-ils encore capables de s'y multiplier? Dans le sang normal, on ne trouve jamais de mitose des leucocytes. Dans le sang pathologique, au cours des leucocytoses, on n'en trouve pas non plus. Il n'y a qu'une seule circonstance où la mitose des leucocytes se voit dans le sang, c'est dans la leucémie, en particulier dans la leucémie myélogène, comme l'ont déjà signalé Flemming et H.-F. Müller. Mais ici, les mitoses appartiennent non plus aux leucocytes habituels, mais à des myélocytes, c'est-à-dire à des formes immatures, arrivées prématurément dans le sang. Ce sont des myélocytes à protoplasma homogène ou contenant des granulations, comme dans la moelle osseuse.

Chez l'homme et les mammifères, la multiplication des leucocytes se fait donc par la division indirecte de formes-mères, dont les descendants, ou leucocytes proprement dits, passent dans le sang et ne se multiplient plus, ou peuvent subir seulement la division directe.

III

Recherches sur les mouvements des leucocytes (14, 18, 19, 21, 28, 38, 41, 44, 50).

Au moment où M. Jolly a entrepris ses recherches, les mouvements des leucocytes, découverts au milieu du dix-neuvième siècle par Warthon Jones, Davaine, puis Lieberkhün, étudiés ensuite par Max Schultze chez les mammifères et chez l'homme, étaient bien connus. Par leur observation directe, on avait donné une idée de ce qu'était le cytoplasma nu des cellules animales et démontré l'influence de la température sur l'activité protoplasmique ; ces mouvements donnaient la raison de la phagocytose et de la migration. Mais les travaux d'Ehrlich étaient survenus. Même en mettant de côté les points en discussion, il était certain qu'on avait jusque-là confondu sous le nom générique de globules blancs un bien grand nombre de cellules : les différents aspects des leucocytes du sang, les cellules de la moelle osseuse, de la rate, des ganglions et du tissu lymphoïde, les cellules plasmatiques, etc. La motilité était-elle une propriété générale, s'appliquait-elle à toutes ces cellules ? C'est ce qu'on ne savait pas. Max Schultze et Ranvier avaient déjà, il est vrai, donné à ce sujet d'utiles indications, mais les travaux d'Ehrlich les rendaient insuffisantes.

M. Jolly montra que la motilité était une propriété à peu près générale des leucocytes, mais que ses caractères sont différents suivant le type de leucocytes. Ce sont les leucocytes à noyau polymorphe et à fines granulations acidophiles qui sont les cellules les plus mobiles. Les leucocytes à granulations éosinophiles ont aussi des mouvements actifs, mais en général un peu moins vifs, et leurs déformations sont toujours moins considérables. Les mouvements des leucocytes éosinophiles se voient dans le sang normal, dans le sang pathologique où ces cellules sont nombreuses, comme le sang des lépreux, dans le sang normal du cheval, animal chez lequel les granulations sont énormes, etc. Les autres leucocytes du sang, ceux qui ont un noyau arrondi,

et dont le cytoplasme ne porte pas de granulations, ont des mouvements beaucoup moins actifs. Ces mouvements sont difficiles à mettre en évidence pour les plus petites de ces cellules, pour les lymphocytes. Cependant, dans le sang des Batraciens urodèles, où leur noyau est bien visible pendant la vie de la cellule, dans la lymphe de la grenouille fixée pendant les mouvements des lymphocytes, dans le sang de la lymphocytémie chez l'homme, dans le sang du lapin, objets d'étude favorable parce que les lymphocytes y sont nombreux, on peut les mettre en évidence. On peut également les observer dans le suc exprimé des ganglions et dans la lymphe du canal thoracique, qui ne contient guère que des lymphocytes.

Les lymphocytes sont donc doués de motilité. On n'observe, à vrai dire, cette motilité, en général, que sur un petit nombre d'entre eux, ce qui explique que, dans certains cas, elle puisse très facilement passer inaperçue. Ces mouvements sont en général peu considérables et nécessitent une température relativement élevée, tandis que les mouvements des leucocytes à noyau polymorphe se voient déjà à la température du laboratoire. Ils s'accompagnent quelquefois d'une reptation véritable. Ils permettent donc probablement la diapédèse de ces cellules, mais étant donné la différence considérable d'activité, cette diapédèse doit être infiniment plus rare et plus discrète que celle des leucocytes à noyau polymorphe. Il existe donc des différences dans la motilité des différents types de leucocytes du sang, et ces différences sont justement en rapport avec le résultat de l'observation de la leucocytose. Il se trouve justement que ce sont les cellules les plus mobiles qu'on voit alors arriver au sang avec le plus de facilité. On a donc des raisons de conclure que, pour expliquer les diverses formes de leucocytoses, il faut tenir compte, non seulement des conditions chimio-tactiques, encore si mystérieuses, mais encore des différences de motilité, faciles à mettre en évidence.

A propos des mouvements des lymphocytes, on pourrait se demander quelle est la raison qui fait qu'un si grand nombre de lymphocytes soient privés de mouvements, alors que d'autres sont parfaitement actifs. Comme ces différences se voient sur des

cellules situées les unes à côté des autres dans le même milieu, examinées à la même température, et ayant souvent même aspect et mêmes dimensions, on pourrait supposer qu'il s'agit là, non pas d'éléments divers, à proprement parler, mais d'éléments d'âge différent. C'est là une question qui a déjà été posée autrefois par M. Ranvier, à propos des cellules des ganglions lymphatiques. Existe-t-il, en effet, une différence entre l'activité des lymphocytes des follicules et l'activité des lymphocytes des sinus ? Nous savons depuis Flemming que c'est dans les follicules que se trouvent les foyers de multiplication de ces cellules, et que, suivant toute vraisemblance, les lymphocytes des sinus sont plus âgés que les lymphocytes des follicules. C'est donc là une question importante, mais que jusqu'ici M. Jolly n'a pu résoudre pour les lymphocytes. Mais si dans les ganglions, dans le tissu lymphoïde en général, les formes-mères et les formes-filles sont difficiles à reconnaître, surtout sur des cellules vivantes, il existe un autre tissu hématopoiétique, celui de la moelle rouge, dans lequel les cellules-mères et les cellules-filles (ou résultant de la transformation des cellules-filles) sont plus faciles à distinguer. M. Jolly est donc ainsi amené à étudier les mouvements des myélocytes. Il les étudie, non seulement dans la moelle osseuse, mais surtout dans un objet beaucoup plus favorable, le sang de la myélocytémie, dans lequel les myélocytes se trouvent en quantité considérabls. M. Jolly montre que les myelocytes ont des mouvements, mais beaucoup plus lents ou beaucoup moins étendus que ceux des leucocytes à noyau polymorphe. Ici, les formes mères sont donc des cellules beaucoup moins mobiles que les formes-filles. La cellule-fille qui résulte de la karyokinèse d'un myélocyte, et qui se transforme en leucocyte véritable, a acquis progressivement sa mobilité, comme la spermatide lorsqu'elle s'est transformée en spsrmatozoïde.

Les recherches de M. Jolly sur les mouvements des globules blancs montrent donc qus la propriété amiboïde est une propriété générale, mais que les différents types de lsucocytes ne la possèdent pas au mêms degré. Les formes-mères qui existent dans les organes hématopoiétiques sont des cellules moins mobiles que les leucocytes proprsment dits auxquels elles donnent naissance.

Ces constatations éclairent le mécanisme de la leucocytose et de la leucémie.

IV

Recherches sur la leucocytose et sur la leucémie (12, 16, 18, 21, 27, 28, 31, 35, 38, 41, 45).

La leucocytose, c'est-à-dire l'augmentation du nombre des leucocytes dans le sang, vue pour la première fois par Donné, avait été très bien étudiée, surtout depuis que Malassez avait réalisé la technique de la numération des globules sanguins. Mais les travaux d'Ehrlich venaient de faire entrer la question dans une phase toute nouvelle, en montrant que l'augmentation du nombre des globules blancs dans la leucocytose se faisait aux dépens de types cellulaires spéciaux, et que, dans la leucocytose de la plupart des maladies infectieuses, celle qui avait été surtout étudiée, ce sont des leucocytes à noyau polymorphe qui dominent. Cette notion capitale, due à Ehrlich, s'appuyait sur ce fait, montré par le même auteur, que la proportion des différents types de globules blancs est fixe dans le sang. M. Jolly confirme cette donnée, obtient des résultats à peu près analogues à ceux d'Ehrlich, montre cependant que les différences, minimes chez le même individu examiné d'un jour à l'autre, sont plus considérables d'un sujet à un autre ; le chiffre des polynucléaires est à l'état normal moins fort que ne l'avait trouvé Ehrlich ; il est plus considérable chez le vieillard que chez l'adulte et moins élevé chez l'enfant que chez l'adulte. M. Jolly confirme les résultats d'Ehrlich dans la leucocytose et essaie de donner une interprétation de ce phénoméne :

Le mécanisme de la leucocytose n'est pas encore exactement connu. On s'est demandé si ce phénomène ne résulterait pas tout simplement d'une inégale répartition des globules blancs dans le torrent circulatoire : ils seraient, pendant la leucocytose, accumulés dans les vaisseaux périphériques. Cette hypothèse doit être abandonnée, car l'augmentation a été retrouvée dans

les vaisseaux profonds. Mais le fait sur lequel cette théorie s'était appuyée persiste, c'est l'inégale répartition des leucocytes dans l'arbre vasculaire. Ce fait peut servir à expliquer l'abaissement brusque des leucocytes qui succède le plus souvent à l'inoculation, surtout intra-veineuse, de substances capables de provoquer la leucocytose. Cette hypoleucocytose a été attribuée à une destruction des leucocytes. Cette destruction partielle a été montrée par un certain nombre de substances (Delezenne); mais elle ne se produit que dans des conditions toutes particulières, elle ne saurait ici, en tous cas, constituer une explication générale. Divers auteurs ont en effet signalé, à la phase d'hypoleucocytose, l'accumulation des leucocytes dans les capillaires viscéraux, dans le foie, dans le poumon. Cette accumulation a été généralement considérée comme un effet de répulsion, de chimiotaxie négative; mais on peut en donner une explication plus simple. On connaît depuis longtemps l'accumulation des leucocytes qui se produit dans les capillaires et les veines où la circulation est ralentie. On peut assister à ce phénomène en observant la circulation dans le mésentère de la grenouille; on peut même voir, dans ces cas, les globules blancs véritablement agglutinés en amas considérables. Ces phénomènes se passent vraisemblablement pendant l'hypoleucocytose, dans le sang, où ils sont facilités par le ralentissement du courant sanguin, à la suite d'actions vaso-motrices, actions qui ont été parfaitement démontrées pour le peptone en particulier.

A quoi est donc due l'augmentation réelle des globules blancs dans le sang? Se fait-il une multiplication des leucocytes dans le sang même? M. Ranvier a montré dans le sang de l'axolotl la division directe des leucocytes, mais la preuve que ce mode de multiplication se produit effectivement pendant la leucocytose n'a pas été encore donnée. Quant à la division indirecte, facile à constater par les figures spéciales auxquelles elle donne lieu, elle n'existe ni dans le sang normal ni dans le sang de la leucocytose, les observations publiées sont sujettes à la critique. La division indirecte n'existe que dans la leucémie. Au contraire, les divisions indirectes des globules blancs, ou tout au moins de leurs formes-mères, sont très nombreuses dans les organes

hématopoiétiques : c'est donc bien vraisemblablement de ces foyers de formation et de ces réserves qu'arrivent les leucocytes pendant la leucocytose.

La raison de l'afflux de ces leucocytes au sang a été placée dans l'attraction chimio-tactique. On peut supposer, à la suite des observations de Ranvier, qu'à l'état physiologique, c'est l'oxygène du sang qui attire les leucocytes dans les vaisseaux. A l'état pathologique, ce serait les produits toxiques. C'est évidemment l'hypothèse qui, à l'heure actuelle, rend le mieux compte des faits, mais elle n'est pas encore prouvée. Pour expliquer que, suivant les cas, c'est telle ou tells espèce cellulaire qui afflue au sang, Ehrlich admet une attraction spéciale, une chimiotaxie et une diapédèse électives. M. Jolly montre qu'il faut tenir compte aussi de la différence d'activité qui existe entre les leucocytes. Si les leucocytes polynucléaires sout ceux qui affluent le plus souvent, c'est qu'ils représentent la forme mûre du tissu médullaire, la plus nombreuse et aussi la plus mobile.

On a attribué un rôle, une fonction à la leucocytose. On a dit que les leucocytss venaient dans le sang détruire les microbes. Plus tard, la théorie de la phagocytose a évolué, et on a dit : les leucocytes viennent absorber la toxine, détruire la toxins et enfin fabriquer l'antitoxine. Il n'est pas sûr cependant que la leucocytose serve à une fin déterminée. Certains faits tendent à montrer que, quelquefois, c'est un épiphénomène, le résultat d'actions irritantes exercées sur les organes hématopoiétiques. De plus, il faut tenir eompts aussi, dans les interprétations qu'on donne de la leucocytose, du rôls que les leucocytes peuvent jouer dans la nutrition intime des tissus, en faveur duquel existent déjà un assez grand nombre de faits. La diapédèse nous apparaît alors, suivant une expression de Ranvier, comme le complément de la circulation sanguine, les leucocytes pouvant aller dans le tissu conjonctif en des points où le sang ne peut aller.

Jusqu'ici, on a discuté pour savoir quelle était la limite entre la leucocytose et la leucémie. Les travaux d'Ehrlich permettent aujourd'hui de mieux voir les différences qui distinguent ces deux états pathologiques.

La leucémie a d'abord été distinguée de la leucocytose par sa durée, mais nous connaissons des leucocytoses chroniques persistant même jusqu'à la mort. On s'est attaché ensuite au nombre absolu des leucocytes; mais on a observé quelquefois des leucocytoses où le chiffre des leucocytes était énorme. M. Jolly montre qu'inversement, il est des cas de leucémie où le nombre des leucocytes est très voisin de la moyenne normale. On a pris pour base alors la formation anormale du tissu lymphoïde. Mais cette manière d'envisager la question enlevait aux altérations du sang beaucoup de leur importance et réunissait, sous l'appellation de lymphadénie, des faits dissemblables. Cependant, Virchow avait déjà entrevu les modifications morphologiques des leucocytes dans la leucémie, et il avait distingué avec raison deux types de leucémie. Si la distinction qu'il avait faite a été longtemps délaissée, c'est qu'il avait voulu superposer des types cliniques à ces deux sortes d'altérations sanguines, ce qui n'est pas toujours possible. Les deux formes de Virchow, distinguées par Ehrlich sous les noms de lymphocytémie et de myélocytémie, répondent à la réalité des faits. M. Jolly, appliquant à l'étude du sang leucémique de meilleures méthodes de fixation que ses devanciers, montre que les myélocytes sont des cellules parfaitement vivantes. Si leur noyau a été souvent décrit comme dégénéré, c'est qu'il est peu riche en chromatine et très altérable, mais les différents détails de sa structure se voient sur les préparations bien fixées sans dessiccation. De plus, ces myélocytes sont mobiles. M. Ehrlich a basé sur ce fait une théorie chimio-tactique de la myélocytémie. Il admet qu'il s'agit encore d'une diapédèse élective. Mais M. Jolly montre que ces mouvements sont plus lents que ceux des leucocytes habituels. Ici encore, comme dans la leucocytose, l'afflux exceptionnel des myélocytes tient à ce que ce sont des cellules-mères, peu mobiles, non mûres. Si elles apparaissent dans la leucémie en si grand nombre, c'est surtout qu'elles sont produites en trop grand nombre; il faut placer dans les organes et les tissus hématopoiétiques la cause immédiate de la leucémie. Ce qu'il y a de particulier dans cet état pathologique, c'est l'afflux au sang de formes immatures. Ce fait tend à rapprocher,

comme on l'a déjà fait du reste, la leucémie des tumeurs malignes ; la leucémie a beaucoup de rapports avec les sarcomes ; c'est peut-être un sarcome des tissus hématopoiétiques. Il est donc difficile de voir, avec Ehrlich, dans la leucémie simplement une forme particulière de leucocytose ; il y a ici quelque chose de plus : une fonction non plus exagérée, mais viciée. Il y a entre la leucémie et la leucocytose la même différence qu'entre un sarcome et une inflammation banale du tissu conjonctif, et la différence est considérable.

M. Jolly montre qu'on a confondu jusqu'ici, sous les noms divers de lymphadénome, d'adénie, d'adénie sans leucémie, de pseudo-leucémie, lymphadénome multiple, lymphome malin, lymphadénie, lymphadénie sans leucémie, maladie de Hodgkin, etc., des affections disparates, parmi lesquelles on peut déjà distinguer :

1° Des adénites chroniques avec ou sans leucocytose polynucléaire, adénopathies dont beaucoup sont de nature indéterminée, mais dont la nature infectieuse a été quelquefois mise en évidence, en particulier pour certaines adénites tuberculeuses ;

2° Des tumeurs primitives ou secondaires des ganglions et de la rate, évoluant avec ou sans leucocytose polynucléaire ;

3° Des cas véritables de lymphocytémie où le nombre absolu des globules blancs n'est que peu ou pas augmenté ;

4° Des cas de lymphadénie cutanée, de mycosis fongoïde avec lymphocytémie, et qui rentrent dans le cadre de la lymphocytémie ;

5° Enfin, de véritables lésions lymphadéniques, semblables à celles qui existent dans la lymphocytémie, sans altérations du sang, accompagnées seulement de leucocytose polynucléaire.

V

Recherches sur les cellules plasmatiques (29, 32, 33).

Depuis les découvertes de Recklinghausen et de Cohnheim, on sait que les leucocytes sont capables de passer du sang des

vaisseaux dans le tissu conjonctif voisin et de voyager à travers le tissu conjonctif. Depuis, toutes les cellules rondes qu'on a vues dans le tissu conjonctif, isolées ou en amas, ont été rangées dans la catégorie des globules blancs. Est-ce avec raison ? Déjà Ehrlich, parmi les cellules disparates décrites sous le nom de cellules plasmatiques par son maître Waldeyer, avait distingué des cellules spéciales, granuleuses, dont le protoplasma avait une affinité énergique pour les colorants basiques, et prenait, avec les violets de méthyle, une teinte rougeâtre métachromatique ; ce sont les cellules qu'il appela « mastzellen » et auxquelles convient le nom de cellules d'Ehrlich. En 1890, Ranvier a reconnu l'existence, dans les membranes conjonctives des batraciens et des mammifères, de cellules allongées, ramifiées même chez les urodèles, très distinctes des cellules conjonctives, et dont le protoplasma granuleux prend vivement les violets de méthyle ; le corps de la cellule se fragmente en grains de grosseur variable, d'où le nom de clasmatocytes donné par Ranvier à ces éléments. Enfin, en 1891, Unna a décrit, dans le tissu conjonctif de la peau de l'homme, des cellules qu'il appelle « plasmazellen ». Ce sont les cellules des granulomes ou plasmomes, des tubercules, des lésions syphilitiques. Quels liens existent entre ces diverses cellules ?

Tout d'abord, la cellule plasmatique de Waldeyer comprend des éléments différents et ne correspond plus à quelque chose de défini ; elle ne se rattache que par un lien historique à la cellule plasmatique de Unna. L'examen du grand épiploon des mammifères permet de montrer à côté les uns des autres les cellules plasmatiques de Unna, les cellules d'Ehrlich et les clasmatocytes de Ranvier ; ce sont trois sortes d'éléments différents. Au contraire, chez les batraciens, les clasmatocytes ont les réactions des mastzellen : ce sont simplement des mastzellen de forme spéciale. Les cellules décrites par Ranvier, sous le nom de clasmatocytes, chez les mammifères ne sont donc pas les mêmes que celles auxquelles il a donné le même nom chez les batraciens.

Unna avait considéré la cellule plasmatique comme pathologique. Cependant quelques auteurs avaient vu des cellules

analogues dans les organes hématopoiétiques normaux (moelle et rate). M. Jolly montre que la cellule plasmatique existe à l'état normal, dans le tissu conjonctif des membranes des mammifères. Mais, quelle est sa nature ? Unna l'a considérée comme de nature conjonctive ; un plus grand nombre d'auteurs, ceux-là surtout qui ont trouvé des cellules analogues dans les organes hématopoiétiques, considèrent les cellules plasmatiques comme des leucocytes, et le débat n'est pas tranché. Mais ce n'est pas ainsi que le problème doit être posé ; il ne faut pas demander si la cellule plasmatique est un leucocyte ou une cellule conjonctive, mais si le tissu conjonctif est capable de former des leucocytes. Ce qu'il faut voir, c'est si la cellule plasmatique est un leucocyte migrateur, si elle est venue d'ailleurs, ou si elle est née sur place. M. Jolly montre que, dans l'épiploon, c'est une cellule des taches laiteuses dont le protoplasma s'est différencié. Or, les cellules dites lymphatiques dont l'accumulation forme les taches laiteuses, sont distinctes des leucocytes migrateurs. Elles semblent naître sur place, comme les lymphocytes dans les ganglions ; on y observe, en effet, des mitoses ; ces phénomènes existent à l'âge adulte. La tache laiteuse a été déjà comparée à un ganglion en miniature. Il est vraisemblable qu'ailleurs, dans le tissu conjonctif, il existe de semblables formations, qui sont des restes de mésenchyme.

VI

Recherches sur les formes dégénératrices des leucocytes (14, 20, 21, 28, 35, 41, 44, 46, 55, 58.)

La résistance et l'altérabilité des globules blancs sont encore peu connues. La plupart des auteurs, surtout sous l'influence des idées de Schmidt, ont considéré les leucocytes comme excessivement altérables et fragiles. C'est à leur destruction partielle que la majorité des physiologistes ont attribué les phénomènes de coagulation, et aujourd'hui on a une certaine tendance à attacher encore à cette destruction la production dans le sang ou

dans les liquides de sécrétion de ces substances mystérieuses qu'on étudie sous les noms d'anticorps, alexines, sensibilisatrices, etc. Cette idée de la fragilité du leucocyte est certainement très exagérée. Assurément, les leucocytes s'altèrent très facilement dans le sang qui séjourne à l'air hors des vaisseaux, d'où la nécessité de prendre des précautions toutes spéciales pour les fixer convenablement. Mais si on prend les précautions nécessaires pour conserver la goutte de sang *in vitro* à l'abri de l'évaporation, on pourra y suivre souvent pendant un mois les mouvements des leucocytes. M. Jolly confirme à ce point de vue les observations de Recklinghausen et de Ranvier. De plus, dans les sérums artificiels, et il en est de même dans le liquide des exsudats, les globules blancs se conservent plus longtemps que les globules rouges ; cela tient à ce que ces derniers perdent facilement l'hémoglobine, qui les laisse reconnaître à un moment où les leucocytes sont encore conservés. M. Jolly montre que, si le sang est mélangé à de l'eau salée isotonique, les mouvements combinés des leucocytes peuvent être suivis pendant des heures. Cependant, dans l'eau salée comme dans les exsudats, les leucocytes finissent par mourir, et ils subissent alors des altérations caractéristiques, qui portent surtout sur l'aspect de leur noyau. Le terme ultime de cette altération nucléaire a été déjà vu par Heidenhain dans le tissu conjonctif, par Arnold, Flemming, dans les organes hématopoiétiques. M. Jolly suit l'évolution de cette altération dans la lymphe péritonéale vivante de l'axolotl. Chez cet animal, comme l'a montré depuis longtemps M. Ranvier, le noyau des leucocytes se distingue bien au microscope pendant la vie de l'élément. Il est donc facile de suivre, depuis la cellule vivante, les différents étages de l'altération de son noyau. Le noyau perd sa structure, le réseau chromatique disparaît, la chromatine semble se dissoudre dans le suc nucléaire (chromatolyse), le noyau se colore d'une façon homogène; en même temps, sa consistance change et semble devenir plus fluide. Puis, il peut présenter des modifications différentes, ou bien le noyau se résout en une seule masse sphérique homogène (le noyau polymorphe lui-même peut présenter cet aspect et en imposer pour un leucocyte mononucléaire); ou bien le noyau se fragmente direc-

tement en un nombre variable de grains sphériques inégaux, prenant très vivement et d'une façon homogène les matières colorantes nucléaires ; ou bien encore, le noyau se vacuolise et se fragmente ensuite. Les granules chromatiques peuvent se libérer de protoplasma. Ces phénomènes sont vraisemblablement des phénomènes de simple cadavérisation, qui suivent la mort du noyau, plutôt que des phénomènes de dégénérescence proprement dite exprimant la maladie de cet organe.

Dans le sang des malades atteints de myélocytémie, ces figures existent, mais extrêmement rares. Dans le sang normal et même dans le sang de la leucocytose, ces phénomènes ne se voient pas, ou c'est alors d'une façon absolument exceptionnelle. Cette constatation négative semble montrer que les leucocytes meurent ailleurs que dans le sang de la circulation générale.

Pourtant, un grand nombre d'auteurs ont décrit des altérations des leucocytes dans le sang : coloration diffuse du noyau, émiettement des grains cytoplasmiques. M. Jolly montre que ce sont là simplement des altérations artificielles dues à une technique défectueuse. Si, en effet, on fixe le sang frais sans dessiccation par de bons fixateurs, on ne trouve par ces altérations.

M. Jolly est amené à indiquer une méthode de fixation qui est la suivante : le sang est étalé sur lames, et, avant toute dessiccation, est plongé dix minutes dans un mélange analogue au liquide de Flemming, mais contenant moins d'acide acétique. Après lavage, on peut utiliser diverses colorations. Le sang est ainsi traité comme les autres tissus. Cette méthode permet de distinguer la structure du noyau de tous les leucocytes, structure qui disparaît souvent avec d'autres méthodes, qui donnent des noyaux homogènes, qu'on a pris à tort pour des noyaux dégénérés.

VII

Recherches sur les anémies (34, 45, 53).

Pendant les dix années qu'il a passés dans les hôpitaux comme interne et surtout comme chef de laboratoire de M. Dieu-

lafoy, à l'Hôtel-Dieu, M. Jolly a eu l'occasion d'observer un assez grand nombre de malades atteints d'anémies diverses. Cette étude l'a amené à donner une classification des anémies, dans laquelle il s'est surtout inspiré des travaux et de l'enseignement de son maître, M. Malassez. Parmi les cas étudiés par M. Jolly, deux lui ont paru mériter une mention spéciale, parce qu'ils éclairent certaines questions. Le premier cas se rapporte à l'anémie aiguë post-hémorragique. Il s'agissait d'un homme de 38 ans, qui, dans le cours d'une bonne santé habituelle, est absolument saigné à blanc par des hémorragies gastriques dues vraisemblablement à un petit ulcère (*exulceratio simplex* de Dieulafoy) et dont le sang ne contenait plus que 650.000 globules rouges par millimètre cube. M. Jolly étudie ce cas favorable, le mode de réparation du sang chez ce malade et montre que le mécanisme en est calqué sur les faits expérimentaux obtenus chez le chien par divers auteurs, en particulier par Malassez. Le nombre des globules rouges augmente d'abord rapidement, l'hémoglobine augmente lentement, la valeur globulaire baisse ; dans une deuxième phase, le nombre des globules rouges augmente plus lentement, l'hémoglobine se répare au contraire plus vite, la valeur globulaire se relève. La rapidité de la réparation du sang est donc au début plus apparente que réelle, et l'hémoglobine n'augmentant que très lentement, la quantité d'hémoglobine contenue dans chaque globule rouge est, pendant une première période, de jour en jour moindre. L'organisme ne pouvant assez vite élaborer la quantité nécessaire d'hémoglobine, il la distribue sur un plus grand nombre de globules, augmentant ainsi les surfaces d'échange. Cette fragmentation de la substance respiratoire est ainsi un phénomène heureux, qui apparaît comme l'effort de l'organisme pour réaliser le plus rapidement possible l'équilibre primitif. Dans cette observation, on peut mettre encore en évidence quelques faits calqués sur ceux qu'on a obtenus expérimentalement chez l'animal : augmentation durable du diamètre moyen des hématies, absence de formes de passage évidentes entre les granulations libres (les prétendus hématoblastes) et les globules rouges ; enfin, une poussée considérable de globules rouges

nucléés, qui a coïncidé avec les premiers efforts réparateurs de l'organisme.

La deuxième observation d'anémie concerne un enfant de 3 ans envoyé au laboratoire par M. J. Hallé, et qui présentait les symptômes d'une anémie grave et d'allure inusitée. M. Jolly constate que le nombre des globules rouges est normal chez cet enfant, que l'hémoglobine est, au contraire, en proportion minime; l'anémie est donc due entièrement à la diminution considérable de la valeur globulaire, lésion qui est la caractéristique de la chlorose, comme l'ont montré J. Duncan et Malassez. Bien que la chlorose du jeune âge soit encore absolument inconnue, il convient de lui faire une place dans le cadre nosologique; l'état du sang, l'évolution de la maladie, le mode de réparation, l'influence du traitement ferrugineux permettent ici de considérer la maladie comme une chlorose du jeune âge.

VIII

Recherches sur la régénération du sang chez les batraciens (39, 40, 42, 58).

Les observations de M. Jolly sur les anémies de l'homme le conduisaient naturellement à étudier par l'expérimentation cet état pathologique, et à l'étudier d'abord chez les animaux qui, pour le sang, représentent un peu le type embryonnaire des mammifères, et dont les éléments sont, en raison de leur taille, un sujet de choix pour l'histologiste.

On a déjà souvent étudié la régénération du sang chez les batraciens, en la provoquant par des saignées, mais par des saignées brutales qui ne peuvent plus être employées aujourd'hui, avec nos connaissances des infections et des intoxications, causes d'erreurs considérables. M. Jolly suit une autre voie et cherche à obtenir l'anémie par le jeûne. Il confirme, chez le triton, les faits de survie extraordinaire signalés depuis longtemps chez les vertébrés à sang froid privés de nourriture, et obtient, par un jeûne complet de plusieurs mois, des animaux profondément anémiés.

En nourrissant ensuite ces animaux, on pouvait espérer suivre pas à pas la régénération sanguine.

La régénération du sang chez les batraciens, malgré les nombreux travaux auxquels elle a donné lieu, est encore absolument confuse : on ignore encore totalement si les nouveaux globules rouges proviennent de la division des anciens, ou au contraire, comme l'admettent la majorité des auteurs, proviennent de la transformation de cellules lymphoïdes spéciales, hématoblastes, protohémoblastes, érythroblastes, noyaux d'origine, cellules-mères, dénominations qui ne correspondent pas exactement aux mêmes éléments, ce qui augmente encore la confusion. M. Jolly montre que chez le triton anémié par un jeûne de quelques mois, et auquel on redonne de la nourriture, on observe, au bout de 10 à 12 jours, une régénération active du sang, qui se manifeste par un grand nombre de mitoses de globules sanguins.

Les cellules en mitose répondent à la description des érythroblastes des auteurs. M. Jolly les avait d'abord considérées comme des érythroblastes, c'est-à-dire comme des cellules lymphoïdes se transformant en globules rouges. Des recherches ultérieures lui ont permis de montrer que cette interprétation n'était pas la bonne : ces cellules représentent des globules rouges elliptiques transformés dans une période préparatoire à la division. Les principaux caractères de cette transformation sont : gonflement du noyau, hydratation du suc nucléaire qui distend le réseau chromatique condensé, gonflement et hydratation du protoplasma, perte d'une partie de l'hémoglobine, transformation sphérique. La régénération du sang se fait donc ici, d'abord par la division indirecte des globules rouges qu'il contient. Ce fait n'exclut en rien la possibilité d'autres phénomènes régénérateurs aux dépens d'érythroblastes (cellules lymphoïdes mères de globules rouges) ou de cellules fusiformes ; mais ces phénomènes ne s'observent pas pendant la poussée des mitoses.

Tous les globules rouges qui accomplissent ces transformations ne sont pas destinés à se diviser. Un certain nombre d'entre eux subissent des altérations ; les altérations peuvent aussi apparaître à un moment où la mitose est déjà commencée.

La poussée des divisions ne dure que quelques jours à peine. On trouve facilement dans les préparations toutes les phases de la karyokinèse. Il est probable qu'il existe plusieurs mitoses successives, dans l'intervalle desquelles les cellules-filles gardent leur aspect sphérique.

Les cellules provenant de la dernière division se transforment en cellules elliptiques. On peut suivre, à l'état vivant, la transformation directe de ces cellules-filles en jeunes globules elliptiques.

Les phases de la karyokinèse de ces globules rouges, étudiées sur des préparations fixées, rappelle, dans ses grandes lignes, celles des autres cellules des batraciens urodèles, avec quelques détails spéciaux cependant, en particulier pour la phase de reconstitution des cellules-filles : le stade spirem manque le plus souvent ; on suit distinctement la transformation directe de l'étoile-fille en réseau.

IX

Recherches expérimentales sur la division cellulaire (40, 42, 43, 48, 49, 51, 55, 56, 57, 58).

Depuis la découverte de la division cellulaire, l'étude de ce phénomène a été très approfondie par les histologistes. On a montré que les phases nombreuses et compliquées par lesquelles passe le noyau amènent la cellule à se partager d'une façon équitable en ses deux cellules-filles, phénomènes qui constitue la division indirecte. Mais si le phénomène de la division cellulaire indirecte a été déjà très bien étudié au point de vue statique sur des préparations fixées et colorées, il n'a été encore que très peu étudié au point de vue dynamique, physiologique. Les causes qui le provoquent, qui l'influencent, sont mal connues. Cette question a pourtant un intérêt considérable pour la connaissance de la formation des tissus et des organes ; c'est la précession des divisions de telle ou telle cellule qui détermine

les courbures, les invaginations qui chez l'embryon vont former les organes.

L'orientation des divisions, leur durée, leur accélération, leur ralentissement sont des causes qui interviennent dans la différenciation cellulaire, et qui doivent avoir des conséquences de première importance dans la formation et le développement des embryons. Sur des œufs, des expériences nombreuses ont déjà été faites, surtout au point de vue des actions mécaniques; le programme, les méthodes et les résultats de ces expériences constituent déjà une nouvelle branche de la biologie : la mécanique du développement de W. Roux. Quant aux phases de la division indirecte des cellules, elles ont déjà été suivies à l'état vivant dans la même cellule, par Strasburger, sur des cellules végétales, et par Flemming, sur des cellules épithéliales. Ces observations ont permis de déterminer d'une façon sûre la succession des phases et d'apprécier la durée des divisions.

Les recherches de M. Jolly sur la réparation du sang chez les batraciens urodèles l'ont amené à trouver un objet d'étude remarquable pour suivre la division indirecte à l'état vivant. M. Jolly montre d'abord qu'en nourrissant abondamment des tritons, après un jeûne forcé, on peut obtenir, à une époque déterminée, une poussée de divisions de globules rouges dans le sang de la circulation générale. L'influence de la nourriture sur la division cellulaire a déjà été montrée par Flemming et Retzius sur des larves de batraciens, des animaux en voie de développement ; mais ici, le même effet se produit sur des animaux adultes, qu'on peut facilement se procurer en toutes saisons. C'est donc une méthode pratique pour étudier la division cellulaire, qui pourra probablement être appliquée à d'autres études que la régénération du sang. Mais, de plus, les dimensions considérables de la figure chromatique, dans ces globules sanguins, permettent de suivre, avec netteté, sur la même cellule vivante les phases successives de la division indirecte. Comme ces cellules en division sont assez nombreuses dans une même préparation, le sang des animaux ainsi préparés est un objet très favorable à l'étude de ces phénomènes.

Ces globules sanguins peuvent vivre longtemps *in vitro*. Les

divisions des globules rouges se poursuivent pendant plusieurs jours ; on peut suivre, même après quinze jours de séjour *in vitro*, les phases successives de la mitose.

Les images nucléaires successives, qu'on observe à l'état vivant dans ces cellules, s'éloignent peu de celles qu'on observe sur les préparations fixées avec les mélanges chromo-osmio-acétiques, ce qui permet de conclure aux bonnes qualités de ces liquides pour la fixation du noyau.

A la température de 20°, toute la division dure en moyenne 2 h. 30, chiffre qui comprend : 25 minutes pour la phase de peloton serré, 40 minutes pour les phases de peloton lâche et d'étoiles réunies, 15 minutes pour la phase de diaster jusqu'au début de l'étranglement du corps cellulaire, 10 minutes pour la phase d'étranglement et 60 minutes pour la reconstitution totale des cellules-filles jusqu'à la formation de la membrane nucléaire.

A la même température, entre certaines limites, dans les mêmes conditions expérimentales, il existe peu de différences de durée d'une observation à l'autre. Ces résultats s'appliquent, non seulement à la durée totale de la division, mais aussi à la durée de chacune des principales phases en particulier. Le phénomène de la division indirecte a donc une marche régulière et à peu près constante pour le même objet, placé dans les mêmes conditions.

Si on modifie les conditions expérimentales, la durée du phénomène se modifie aussi. L'influence la plus remarquable est celle de la température. Entre 2° et 30°, la vitesse du phénomène s'accélère avec l'élévation de température. Le minimum de durée (1 h. 30 environ) est atteint vers 30° (temp. optima). Entre 32° et 37° existe une zone dangereuse pour la vitalité de la cellule, qui meurt ordinairement au-dessus de 37°. A 2°, la durée de la division est considérable et ressemble souvent à un arrêt. A une si basse température, nous ne l'avons jamais suivie entièrement sur la même cellule ; d'après les phases observées, nous l'estimons à 12-14 heures, avec des variations plus considérables qu'aux températures favorables.

La division commencée à la température du laboratoire peut continuer jusqu'à — 2°. Entre — 2° et — 5° existe une zone

dangereuse, et la cellule meurt le plus souvent au delà de — 5°. Dans ces expériences l'accélération et le ralentissement ne dépendent pas seulement du passage d'une température plus basse à une température plus élevée, et inversement, mais aussi du degré absolu de la température.

D'autres agents extérieurs peuvent aussi influencer sur la durée de la division La compression (par une cellule voisine ou par la lamelle) ralentit le plus souvent le phénomène.

Si la compression est trop forte, la cellule meurt et subit en peu de temps, comme avec les températures trop basses ou trop élevées, les altérations de la pycnose. Ces altérations, qui se reconnaissent assez facilement, indiquent la mort définitive de l'élément. On n'observe jamais de régression de la mitose.

La compression détermine le plan de segmentation, qui est presque toujours perpendiculaire au sens de la pression. Le principe de Pflüger, suivant lequel l'axe de la division s'oriente suivant la résistance minima, est celui qui exprime le mieux le résultat de nos observations ; mais ici, comme dans les expériences faites sur les œufs, il est assez difficile de savoir dans quelle mesure les portions internes de la cellule sont déplacées avec l'axe de division.

X

Recherches sur le rôle de l'épithélium dans la cicatrisation des plaies cutanées (5, 15, 17, 23).

Au moment où M. Jolly a fait ses recherches, le rôle de l'épithélium dans la cicatrisation des plaies de la cornée avait déjà été montré par Arlt et par von Wyss. Mais ces travaux avaient passé à peu près inaperçus, et on admettait en général que la cicatrisation épidermique était la dernière à se faire. M. Jolly montre que chez la grenouille, si, après une section complète de la peau, on fait des points de sutures rapprochés, on peut obtenir déjà au 6° jour une réunion solide sous-adhérente au tissu sous-jacent. Sur des coupes perpendiculaires à

la ligne des sutures, on voit que les deux lambeaux ne sont pas rejoints au niveau du derme, mais que déjà ils sont reliés par un pont d'épiderme. Dans les points où les deux fragments ont chevauché, on voit l'épiderme pénétrer entre les deux lambeaux du derme non réunis, en suivant le contour de la saillie formée par le lambeau supérieur. Vers le 20e jour seulement, on observe du tissu conjonctif jeune intercalé entre les deux lambeaux dermiques, dont les faisceaux serrés et parallèles s'arrêtent encore brusquement, comme au 1er jour, au point où ils ont été sectionnés.

Ainsi, dans cette réparation, l'épiderme fait tout de suite un pansement protecteur, en attendant la réparation dermique, beaucoup plus longue à se faire.

Si l'on résèque un fragment de la peau de la grenouille, au bout d'un certain temps la perte de substance est réparée ; la mince membrane qui la comble est simplement formée par une couche épithéliale. Si, au contraire, on réalise une petite perte de substance au niveau de la membrane interdigitale, cette perte de substance ne se répare jamais. Le même fait se produit au niveau de la membane interdigitale du canard. C'est que ces membranes possèdent un épithélium sur chacune de leurs faces. Rapidement, l'épiderme supérieur et l'épiderme inférieur se rejoignent sur les bords de la plaie et empêchent définitivement que le derme ne répare la perte de substance. Il s'agit d'une sorte de fistule en miniature. Le fait est dû à l'inégale activité réparatrice de l'épiderme et du tissu conjonctif dermique et peut servir à expliquer la formation de certaines fistules. On peut obtenir chez les poissons et chez les mammifères des faits du même genre. Depuis la première note de M. Jolly, M. Ranvier, reprenant les expériences de Arlt et de von Wyss sur la cicatrisation des plaies de la cornée, a démontré que les premiers phénomènes de la réparation épithéliale étaient dus à l'étalement de l'épithélium et non à sa prolifération.

LISTE DES TRAVAUX

PAR ORDRE CHRONOLOGIQUE

1. — **Épithélioma ulcéré du sein gauche. Fracture spontanée du fémur. Généralisation aux méninges. Épilepsie jacksonnienne; mort. Autopsie** (en collaboration avec M. Du Pasquier). *Société anatomique*, 24 novembre 1893, p. 645.

2. — **Anévrisms artériel intra-péricardique** (en collaboration avec M. Du Pasquier). *Société anatomique*, 1er décembre 1893, p. 669.

3. — **Lésions de dysenterie consécutives à la rougeole chez l'enfant** (en collaboration avec M. R. Meslay). *Société anatomique*, 24 mai 1895, p. 462, et *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, 6 août 1895,

5. — **Rates surnuméraires chez l'enfant.** *Société anatomique*, 29 novembre 1895, p. 745.

6. — **Note préliminaire sur la réunion des plaies outanées de la grenouille.** *Société anatomique*, 29 novembre 1895, p. 746.

7. — **Endocardite du cœur droit, rétrécissement pulmonaire et rétrécissement tricuspidien ; gangrène pulmonaire.** *Société anatomique*, 9 janvier 1896, p. 2.

8. — **Anomaliss rénales : rein unique, duplicité bilatérale des uretères, artères rénales multiples. Rein en fer à cheval à trois hilss.** *Société anatomique*, 9 janvier 1896, p. 9.

9. — **Purpura hémorragique ohsz un nouveau-né syphilitique. Hémorragies gastro-intestinales. Autopsie : uloération de l'intsstin grêle.** *Société anatomique*, 6 mars 1896, p. 180.

10. — Éruption syphilitique généralisée survenue chez un ancien paralytique infantile, et ayant respecté le msmbre atrophié. *Société médicale des hôpitaux*, 1er mai 1896.

11. — Fièvre typhoïde compliquant uns tuberculoss pulmonaire avancés. Autopsie. *Société anatomique*, 26 juin 1896, p. 457.

12. — Sur la numération des différentes variétés de globules blancs du sang. *Archives de médecine expérimentale*, 1er juillet 1896, p. 510.

13. — Un cas de myxœdème guéri par l'emploi de la thyroïdine (iodothyrins). Observation (en collaboration avec M. le docteur P. Marie). *Société médicale des hôpitaux*, 27 novembre 1896.

14. — Action des solutions salées sur les mouvements amiboïdes des globules blancs in vitro. *Société de Biologie*, 17 juillet 1897, p. 758.

15. — Sur ls mods de cicatrisation des plaies de la membrane interdigitale ds la grenouille. *Société anatomique*, 9 juillet 1897, p. 605.

16. — Sur la proportion des différentes variétés de globules blancs dans ls sang normal de l'homme. *Société de Biologie*, 23 octobre 1897, p. 919.

17. — Sur le mods de cicatrisation de la membrans interdigitale du canard. *Société anatomique*, 5 novembre 1897, p. 792.

18. — Sur les mouvements amiboïdes des globules blancs du sang dans la leucémie. *Société de Biologie*, 8 janvier 1898, p. 30.

19. — Sur lss mouvements amiboïdss et sur le noyau des cellules éosinophiles. *Société de Biologie*, 21 mai 1898, p. 554.

20. — Sur la dégénérescence des noyaux des cellules lymphatiques in vitro. *Société de Biologie*, 25 juin 1898, p. 702.

21. — Recherchee sur la valeur morphologique et la signification des différents types de globules blancs. *Archives de médecine expérimentale*. Juillet et septembre 1898, p. 546 et 616, et Thèse de Paris, 1898 (*Médaille d'argent*).

22. — **Sur la karyokinèse des cellules granuleusee dans la moelle oeeeuee dee mammifères adultee.** *Société de Biologie*, 26 novembre 1898, p. 1099.

23. — **Ulcératione tuberculeuses de la langue.** *Société onatomique*, 23 décembre 1898, p. 780.

24. — **Sur la cicatrieation épidermique**. *Société onatomique*, 23 décembre 1898, p. 784.

25. — **Sur les leucocytee granuleux du sang de l'homme et eur la valeur de l'altération dite eurcharge hémoglobique dee globules blance.** *Société de Biologie*, 18 février 1899, p. 140.

26. — **Sur la karyokinèee dee cellulee granuleuses dans la moelle osseuse de l'homme.** *Société de Biologie*, 22 avril 1899, p. 290.

27. — **Sur un cee de leucémie aiguë** (en collaboration avec M. le docteur L. Guinon). *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, juin 1899.

28. — **Recherches sur la divieion indirecte des cellulee lymphatiquee granuleuses de la moelle des os.** *Archives d'anatomie microscopique*, t. III, mars 1900, p. 168.

29. — **Clasmatocytes et maetzellen.** *Société de Biologie*, 23 juin 1900, p. 600.

30. — **Karyokinèee des globulee blancs dans la lymphe péritonéale du rat.** *Société de Biologie*, 21 juillet 1900, p. 710.

31. — **Les globulee blance dans lee états morbides. La leucocytose.** Rapport présenté au *XIIIe Congrès international de médecine*, Paris, 1900, section d'anatomie pathologique, p. 266.

32. — **Sur les plasmazellen du grand épiploon.** *Société de Biologie*, 22 décembre 1900, p. 1104.

33. — **Cellulee plaematiquee, cellules d'Ehrlich et claematocytee.** *C. R. de l'Association des anatomistes*, 3e session, Lyon, 1901, p. 78.

34. — **Sur la réparation du eang dans un cae d'anémie aiguë post-hémorragique.** *Archives de médecine expérimentale*, n° 4, juillet 1901, p. 499.

35. — **Sur quelques points de la morphologie des leucocytes.** *Société de Biologie*, 8 juin 1901, p. 613.

36. — **Le noyau et l'absorption des corps étrangers.** *Société de Biologie*, 23 novembre 1901, p. 1006.

37. — **Examen histologique du sang au cours d'une ascension en ballon.** *Société de Biologie*, 30 novembre 1901, p. 1039.

38. — **Sur les mouvements des myélocytes.** *Société de Biologie*, 7 décembre 1901, p. 1069.

39. — **Phénomènes histologiques de la réparation du sang chez les tritons anémiés par un long jeûne.** *Société de Biologie*, 28 décembre 1901, p. 1183.

40. — **Sur la division indirecte des protohémoblastes (érythroblastes) dans le sang du triton.** *Société de Biologie*, 18 janvier 1902, p. 68.

41. — **Sur quelques points de l'étude des globules blancs du sang dans la leucémie, à propos de la fixation du sang.** *Archives de Médecine expérimentale*, janvier 1902, p. 73.

42. — **Sur la division indirecte des globules sanguins observée à l'état vivant.** *C. R. de l'Association des anatomistes*, IV[e] session, Montpellier, 1902, p. 79.

43. — **Influences mécaniques modifiant le plan de segmentation des globules sanguins pendant la division indirecte.** *C. R. de l'Association des anatomistes*, IV[e] session, Montpellier, 1902, p. 83.

44. — **Sur les mouvements des lymphocytes.** *Société de Biologie*, 7 juin 1902, p. 661.

45. — **Histologie pathologique du sang**, in *Manuel d'Histologie pathologique*, par Cornil et Ranvier, 2[e] édition, Paris, 1902, t. II, p. 478.

46. — **Sur les formes dites régressives des leucocytes du sang.** *Société de Biologie*, 8 novembre 1902, p. 1192.

47. — **L'évolution des cellules sanguines comparée à l'évolution et à la différenciation des cellules épithéliales.** *Société de Biologie*, 22 novembre 1902, p. 1295.

48. — **Sur la durée des phases de la division indirecte.** *Société de Biologie*, 29 novembre 1902, p. 1338.

49. — **Influence de la chaleur sur la durée de la division cellulaire.** *Société de Biologie*, 6 décembre 1902, p. 1396.

50. — **Sur lee mouvements dee lymphocytes.** *Archives de médecine expérimentale*, janvier 1903, p. 54.

51. — **Influence du froid sur la durée de ls division cellulaire.** *Société de Biologie*, 7 février 1903, p. 193.

52. — **Origine nucléaire des paranuclei des globules sanguins du triton.** *C. R. de l'Association des anatomistes*, Vᵉ session, Liège, 1903, p. 115.

53. — **Sur une forme d'anémie infantile (un cae de chlorose du jeune âge).** (En collaboration avec M. le docteur J. Hallé). *Archives de médecine des enfants*, novembre 1903, p. 664.

54. — **Action de la chaleur sur le développement. Floraieon d'automne déterminée par un incendie.** *C. R. de la Société de Biologie*, 24 octobre 1903, p. 1192.

55. — **Sur la durée de la vie et de la multiplication dee cellules animales en dehors de l'organisme.** *Société de Biologie*, 7 novembre 1903, p. 1266.

56. — **Influence de la chaleur sur la régénération du eang et sur la division des globulee sanguins chez le triton et le lézard.** *Société de Biologie*, 21 novembre 1903, p. 1411.

57. — **Influence de la température sur la durée des phases de la division indirecte.** *C. R. Académie des Sciences*, 8 février 1904.

58. — **Recherchee expérimentales sur la divieion indirecte dee globules rouges.** *Archives d'anatomie microscopique*, t. VI, fasc. IV, Mai 1904.

10-5-04. — Tours, imp. E. Arrault et Cⁱᵉ.